

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DEN GENITALZYKLUS JUVENILER RATTEN
UND DAS GEWEBSBILD DER MILCHDRÜSEN

von

HARTMUT DROPE

1967



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pathologischen Institut der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. H. Bredt)

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN
ÜBER DEN GENITALZYKLUS JUVENILER RATTEN
UND DAS GEWEBSBILD DER MILCHDRÜSEN

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von

HARTMUT DROPE

aus Berlin

1967

Dekan: Professor Dr. Diethelm

Referent: Priv.-Doz. Dr. Bässler

Korreferent: Professor Dr. Bredt

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Juli 1967



Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz Steingasse 19

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung	1
II. Material und Methoden	3
1. Technik des Vaginalabstriches	3
2. Methode zur Bestimmung der Zyklusdauer	3
3. Lichtmikroskopische Präparation	4
III. Ergebnisse	5
A. Bestimmung der Zyklusdauer durch Vaginalabstriche	5
1. Bisherige Untersuchungsergebnisse	5
2. Ergebnisse eigener Untersuchungen	7
a) Öffnung der Vagina	7
b) Anzahl der unregelmäßigen Zyklen bei Eintritt der regelmäßigen Zyklen	7
c) Regelmäßige Zyklen	8
d) Abgrenzung der Zyklusphasen	9
B. Zyklische Veränderungen des Brustdrüsengewebes	9
1. Bisherige Untersuchungsergebnisse	9
2. Ergebnisse eigener Untersuchungen	11
a) Anatomie der Milchdrüse juveniler Ratten	11
b) Lichtmikroskopische Beobachtungen am Mamma- gewebe in verschiedenen Zyklusstadien	11
IV. Deutung der Befunde	14
V. Zusammenfassung der Ergebnisse	16
VI. Literatur-Verzeichnis	17

EINLEITUNG

Die Entwicklung der Brustdrüse während der Geschlechtsreife spiegelt sinnfälliger den Einfluß mammotroper Hormone wider, die während des Drüsenwachstums eine überwiegend tubuläre Struktur bei Vermehrung der mesenchymalen Anteile hervorrufen. Mit unterschiedlich ausgeprägten Epithelsprossungen ist damit bei Laboratoriumstieren, insbesondere bei der juvenilen Ratte, der bleibende Zustand erreicht, der erst mit Einsetzen einer Gravidität durch eine reversible lobuläre Weiterentwicklung des Drüsenkörpers abgelöst wird. Dagegen wird in der weiblichen Mamma in Abhängigkeit von dem koordinierten qualitativen und quantitativen Zusammenspiel der Hormone schon in der Geschlechtsreife die Entwicklung der Epithelproliferation zur Läppchenstruktur eingeleitet. Das damit entstandene Gewebsmuster der Mamma ist jedoch sensu strictiori keine ruhende Struktur, sondern von dem ablaufenden Genitalzyklus der Frau in dem Sinne abhängig, als subjektiv empfundene Schwellungszustände der Mamma zyklusabhängigen morphologischen Wandlungen im Drüsenläppchen gegenüberstehen können. Auf diese Beziehungen hat zuerst ROSENBURG (1922) aufmerksam gemacht. Später sind dessen am Parenchym erhobene und mit einem Umbau der Drüsenstruktur einhergehende menstruationsabhängige Befunde zu Recht in Frage gestellt worden (DIECKMANN (1925), LUCHSINGER - CENTANO (1927), KÜCKENS (1929)). Nachprüfungen dieser Autoren haben vielmehr Veränderungen im Stroma und weniger am Epithel ergeben und zeigen können, daß praemenstruell vor allem ein Oedem des Mantelgewebes (BERKA) mit Zellulation einsetzt.

Für die histologische Beurteilung der Brustdrüse im Tierexperiment erscheinen vergleichende Untersuchungen über die Entwicklung des Drüsenbaumes von Nutzen, weil es möglich ist, die Auswirkungen der Geschlechtshormone während des Genitalzyklus zu untersuchen und diesen zeitlich exakt zu bestimmen. Es können dadurch Aussagen über den physiologischen, zyklusabhängigen Wandel der Drüsenstruktur erwartet werden. Ferner werden Voraussetzungen für die Beurteilung der Mamma unter dem Einfluß experimenteller Hormonwirkungen geschaffen.

Historisch gesehen wurden erste Vermutungen über die Beteiligung von Hormonen an dem Mammawachstum und der Mammafunktion zu Anfang des Jahrhunderts geäußert.

Experimente von EWALD und GOLTZ (1896) sowie von RIBBERT (1898) und

PFISTER deuteten auf die hormonale Abhängigkeit der Mamma hin. Die ersten beobachteten eine normale Schwangerschaft und Laktation bei einer Hündin, deren nervöse Versorgung der Beckenorgane unterbunden worden war; die letzteren beschrieben ein normales Wachstum von Mammagewebe, das in die Haut von Ohren eingepflanzt worden war. LANGE-CLAYTON und STARLING (1906) waren die ersten Forscher, die mit Extrakten aus Plazenten, Ovarien und Foeten versuchten, die für das Mammawachstum verantwortlichen Hormone zu bestimmen. Ihren Versuchen, die mit in Wasser aufgeschwemmten Extrakten durchgeführt worden waren, war ein geringer Erfolg beschieden; bessere Resultate erzielte ISOVESCO (1912) mit lipoidhaltigen Lösungsmitteln. ALLAN und DOISY (1923) gelang es dann, aus Ovarienextrakten ein oestrusproduzierendes Hormon darzustellen, und außerdem führten sie einen Ratten-test (Allan-Doisy-Test) ein, mit dem man die wirksame Hormonmenge festlegen konnte. Versuche mit diesem Oestrus-Hormon an kastrierten männlichen und weiblichen Kaninchen, Ratten und Mäusen, die von LAQUEUR, DE JONGH und TAUSK (1927) ausgeführt wurden, zeigten die notwendige Anwesenheit weiblicher Sexualhormone, um ein vollständiges Mammawachstum zu erzielen. Einen weiteren Fortschritt bedeuteten die Reindarstellung des Oestrogens in Form von Oestron (BUTENANDT, 1929; DOISY und Mitarbeiter, 1929) sowie die Reindarstellung des Progesterons (1934). - In den folgenden Jahren stellte es sich heraus, daß das Mammawachstum und die Mammafunktion außerdem von den Hormonen des Hypophysenvorderlappens (LYONS und PENCHARZ, 1936; REECE, TURNER und HILL, 1936; ASTWOOD, GESCHICKTER und RAUSCH, 1937), der Schilddrüse und Nebennierenrinde (FOLLEY, 1956; LYONS, LI, JOHNSON, 1959) abhängig ist.

Eine endgültige Klarheit über die Beziehung und Wirkung dieser Hormone auf die Mamma besteht zur Zeit jedoch nicht.

Von Untersuchungen zur Frage sexualzyklischer Veränderungen bei verschiedenen Mammalia interessierten uns hauptsächlich die Beobachtungen, die bei der Ratte gemacht worden sind.

Ausführliche Studien über die normale Anatomie der Rattenmamma in den verschiedenen Alters- und Funktionsstadien sind von MYERS (1916, 1917, 1919, 1921), MAEDER (1923), ASTWOOD, GESCHICKTER und RAUSCH (1937) sowie von JEFFERS (1935) durchgeführt worden.

Die zyklusbedingten Veränderungen beschrieb zuerst M. SUTTER (1921), nachdem es durch die Arbeiten von LONG und EVANS (1922) möglich geworden war, anhand von Vaginalabstrichen die einzelnen Phasen eines Zyklus bei

der Ratte festzulegen. Die Ergebnisse von SUTTER wurden von ASTWOOD, GESCHICKTER und RAUSCH (1937) weitestgehend bestätigt.

MATERIAL UND METHODE

Für unsere Untersuchungen verwendeten wir insgesamt 60 juvenile, weibliche, reinrassige Albinoratten des Spray-Dawley-Stammes, die sich auf zwei Versuchsreihen verteilten. Die 1. Versuchsreihe bestand aus 40 ca. 5 Wochen alten und 80 - 100 g schweren Tieren, die 2. Versuchsreihe aus 20 ca. 4 Monate alten und 190 bis 210 g schweren weiblichen Tieren. Wegen zu unregelmäßiger Zyklen und infolge von Krankheiten blieben zur endgültigen Beurteilung 45 Tiere mit einem auswertbaren 4 bzw. 5 Tage dauernden Zyklus übrig.

Bei der Haltung der Tiere wurden weitgehend konstante Umweltbedingungen (gleichbleibende Temperatur, regulierte Tag- und Nachtphasen, standardisierte Nahrung) geschaffen, um somit Voraussetzungen für geregelte Zyklusverläufe zu schaffen. Ferner vermieden wir jede gewaltsame Handlung, um die Tiere nicht unnötig zu erregen.

1. Technik des Vaginalabstriches

Für die Vaginalabstriche verwendeten wir einen konisch zulaufenden, an der Spitze aufgerauhten Glasstab von ca. 1,5 mm Durchmesser. Um die Spitze wurde mit physiologischer Kochsalzlösung angefeuchtete Watte gewickelt und dann der Stab vorsichtig in die Vagina eingeführt. Durch 1-2 Umdrehungen des Glasstabes blieben die Zellen der oberen Vaginalschleimhautschicht an der Watte haften. Das so gewonnene Material wurde auf einem Objektträger mikroskopisch bei mittlerer Vergrößerung als Nativpräparat betrachtet. Als zweckmäßig hatte sich dabei die Verwendung von grünem Licht erwiesen, bei dem sich sehr gut die Konturen der einzelnen Zellen darstellten; in Zweifelsfällen färbten wir das Präparat mit Methylenblau ein. Stellten wir ein Dauerpräparat von einem Vaginalabstrich her, fixierten wir die Zellen durch kurze Erwärmung, um dann mit H.E. nachzufärben.

2. Methode zur Bestimmung der Zyklusdauer

Um die Länge der Zyklen bei den einzelnen Tieren festzustellen, führten wir alle 12 Stunden einen der beschriebenen Vaginalabstriche durch. Als Anfangs- und Endpunkt einer Zyklusperiode galt uns das Stadium, in dem nur Schollen im Vaginalabstrich gesehen wurden.

Diese Untersuchungen führten wir über mehrere Wochen durch und dokumentierten die Befunde zunächst durch Skizzen der Zellbefunde. Durch diese Verfahrensweise konnten wir feststellen, bei welchen Tieren die Zyklusdauer überwiegend 4 bzw. 5 Tage betrug. Bei diesen ausgewählten Individuen wurde über die Zeit von 3 bis 4 Zyklusperioden alle 4 Stunden ein Vaginalabstrich angefertigt, um die jeweiligen Phasen und ihre Längen exakt festzulegen. Hier stellten sich Schwierigkeiten insofern ein, als bei einigen Tieren durch den Reiz der häufigen Abstriche eine starke Leucocyteninfiltration einsetzte und eine Beurteilung der einzelnen Stadien unmöglich machte. In einem solchen Falle warteten wir, bis die Affektion abgeklungen war, und führten dann die 4-stündigen Vaginalabstriche nur mit Zyklus-Intervallen durch. Dergestalt konnten wir in annähernder Genauigkeit Beginn und Dauer der einzelnen Stadien innerhalb eines Zyklus bei den einzelnen Tieren bestimmen.

In der Beurteilung der Vaginalabstriche und ihrer Beziehung zu den Zyklusstadien bzw. deren Länge stützten wir uns auf die Arbeiten von LONG und EVANS (1923) und HAGEMANN (1960).

3. Lichtmikroskopische Präparation

In Äthernarkose entnahmen wir den Versuchstieren von der rechten Körperhälfte Gewebe der Milchdrüsen für die histologischen Untersuchungen. Die Gewebstücke wurden in Formalin oder Bouin'scher Lösung fixiert und nach der üblichen Paraffineinbettung mikroskopische Schnitte angefertigt, die dann mit H.E. und PAS gefärbt wurden.

ERGEBNISSE

A. BESTIMMUNGEN DER ZYKLUSSTADIEN ANHAND VON VAGINALABSTRICHEN

1. Bisherige Untersuchungsergebnisse

Die maßgeblichen Versuche zu den zyklusbedingten Abläufen im Bereich des Genitalapparates und vor allem die Bestimmung der einzelnen Zyklusstadien anhand von Vaginalabstrichen sind bei der Ratte von LONG und EVANS (1922) angestellt worden. Die Autoren teilten auf Grund ihrer Ergebnisse den Zyklus der Ratte in fünf Stadien ein und beschrieben für das einzelne Stadium folgende Veränderungen im Bereich der Vagina:

Stadium I (Follikelwachstum)

Die Labien sind leicht geschwollen, die Vaginalschleimhaut ist relativ trocken und schimmert opak. Im Vaginalabstrich finden sich zahlreiche ovale, rundkernige Epithelzellen. Am Ende dieses Stadium beginnt die Brunst.

Stadium II (größte Follikelausdehnung, Eireifung)

Die Labien sind stärker angeschwollen. Die Vaginalschleimhaut ist trocken, der Vaginalschleim hat einen unangenehmen, durchdringenden Geruch. Der Vaginalabstrich besteht aus polygonal geformten, kernlosen Zellen, deren Ränder umgeschlagen sind, sogenannten Hornzellen sowie vereinzelt kernhaltigen Epithelzellen. Die Tiere stehen in der Brunst.

Stadium III (Follikelsprung)

Die Labien bleiben geschwollen, die Vaginalschleimhaut ist weiterhin trocken. Der Vaginalabstrich ist von käsiger Konsistenz und besteht nur aus den oben beschriebenen Hornzellen, die zum Teil stark miteinander verklumpt sind. Die Tiere sind nicht mehr kopulationswillig.

Stadium IV (Corpora-lutea-Bildung)

Die Schwellung der Labien ist fast vollständig zurückgegangen. Die Vaginalschleimhaut ist wieder ziemlich feucht. Der Vaginalabstrich kennzeichnet sich jetzt durch verhornte Zellen und Leucocyten.

Stadium V (weiteres Wachstum der Corpora lutea, Follikel verschiedener Größe)

Die Labien sind unauffällig. Die Vaginalschleimhaut ist feucht und rosafarben. Leucocyten, Epithelzellen und mehr oder weniger starke Schleimmengen befinden sich im Vaginalabstrich.

Von HAGEMANN sind diese Ergebnisse zusammengefaßt und die einzelnen Stadien folgendermaßen benannt worden:

Stadium I	=	Prooestrus
Stadium II	=	Oestrus
Stadium III	=	Metoestrus I
Stadium IV	=	Metoestrus II
Stadium V	=	Dioestrus

Hinsichtlich der Dauer der einzelnen Zyklusphasen kommen die angeführten Autoren zu annähernd gleichen Ergebnissen.

Tabelle 1

LONG und EVANS		HAGEMANN	
Stadium I	12 Std.	Prooestrus	12 Std.
Stadium II	27 Std.	Oestrus	12 Std.
Stadium III		Metoestrus I	15-18 Std.
Stadium IV	6 Std.	Metoestrus II	6 Std.
Stadium V	57 Std.	Dioestrus	57-60 Std.

Studien über die Dauer der ersten Zyklen, juvenile Ratten, von HAGEMANN ergeben nachstehende Angaben:

Tabelle 2

Zyklus	Dauer	Durchschnitt	
1. Zyklus	3 - 37 Tage	10	Tage
2. Zyklus	3 - 25 Tage	9	Tage
3. Zyklus	4 - 26 Tage	8,5	Tage
4. Zyklus	3 - 23 Tage	7,3	Tage
Weitere Zyklen	-	4 - 5 Tage	konstant

2. Ergebnisse eigener Untersuchungen

a) Öffnung der Vagina

Die Tiere der ersten Versuchsreihe (40 Stück; D_1 - D_{40}) waren beim Beginn unserer Untersuchungen ca. 5 Wochen alt. Bei allen Ratten war die Vagina durch ein perlmuttfarbenes Häutchen verschlossen. Dieses schwand in der 7. bis 9. Lebenswoche, bei der Mehrzahl der Tiere im Alter von 7 Wochen.

Tabelle 3

Zeitpunkt der Vaginalöffnung	Anzahl der Tiere
7. Lebenswoche	25
8. Lebenswoche	10
9. Lebenswoche	5

b) Anzahl der unregelmäßigen Zyklen bis zum Eintritt regelmäßiger Zyklen

Sowie die Vaginae sich geöffnet hatten, begannen wir, oben erwähnte vaginalabstriche - 2x innerhalb von 24 Stunden - bis zum Eintritt regelmäßiger Zyklen durchzuführen. Die Abstriche der ersten Tage bestanden aus spärlichen Schleimmengen, Leucocyten und Zellfragmenten, d.h. sie ließen sich nach den angegebenen Phasen nicht klassifizieren. 1 - 2 Wochen nach Öffnung der Vaginae entsprachen dann die Befunde den Angaben von LONG und EVANS und HAGEMANN.

Die ersten Zyklen aller untersuchten Individuen waren von so differenter Länge (5 - 18 Tage), daß wir keinen verbindlichen Wert für eine durchschnittliche Dauer ermitteln konnten.

Das Auftreten regelmäßiger, vergleichbarer Zykluslängen verteilte sich bei den zu untersuchenden Ratten wie folgt:

Tabelle 4

In der 8. Lebenswoche	bei 2 juvenilen Tieren
" " 9. "	" 2 " "
" " 10. "	" 5 " "
" " 11. "	" 7 " "
" " 12. "	" 8 " "
" " 13. "	" 7 " "
" " 14. "	" 5 " "

Bei 4 Tieren war während der gesamten Beobachtungszeit von ca. 6 Monaten keine Konstanz in der Zyklusfolge festzustellen; sie entfielen also bei der Gesamtbewertung.

c) Regelmäßige Zyklen

Aus vorerwähnten Versuchsreihen (1. Reihe: 40 Tiere, 5 Wochen alt; 2. Reihe: 20 Tiere, 4 Monate alt) blieben uns insgesamt 45 Tiere mit einem 4 bzw. 5 Tage dauernden Zyklus zur Beurteilung. Bei einer Beobachtungszeit über 3-4 Zyklusperioden umfaßte die Zeit für die einzelnen Phasen folgende Stunden-
zahl:

Tabelle 5

Phase	4-Tage-Zyklus	5-Tage-Zyklus
Prooestrus	ca. 12 Stunden	ca. 12 Stunden
Oestrus	ca. 10 Stunden	ca. 18 Stunden
Metoestrus I	ca. 24 Stunden	ca. 30 Stunden
Metoestrus II		
Dioestrus	ca. 50 Stunden	ca. 60 Stunden

Allerdings traten dabei vereinzelt Schwankungen in der Phasendauer von 1-5 Stunden auf, so daß auch diese Zeitangaben als Annäherungswert zu bezeichnen sind.

d) Abgrenzung der Zyklusphasen

Im Vorhergehenden ist dargestellt, daß der Zyklus der Ratte stärkeren zeitlichen Schwankungen unterworfen ist. Bei der Entnahme von Mammagewebe haben wir stets zur zeitlichen Einordnung des Drüsenbefundes den Zeitpunkt des Vaginalabstriches mit den vorausgegangenen Beobachtungen zur Phasendauer verglichen. Auf diese Weise war es möglich, Anfang und Ende der gerade ablaufenden Zyklusphase zu determinieren.

B. ZYKLISCHE VERÄNDERUNGEN DES BRUSTDRÜSENGEWEBES

1. Bisherige Untersuchungsergebnisse

Aus den zusammenfassenden Darstellungen zu Fragen der funktionsabhängigen Drüsenstruktur der Milchdrüse von GESCHICKTER (1945) und DABELOW (1957) sowie KON und COWIE (1961) geht übereinstimmend hervor, daß das Verhältnis der Mamma während des Zyklus von Art zu Art verschieden ist und daß selbst innerhalb der gleichen Art individuelle Unterschiede zu beobachten sind.

Intensive Bemühungen um diese Frage sind vor allem an der menschlichen Mamma von ROSENBERG (1922), DIECKMANN (1925), LUCHSINGER - CENTANO (1927), KÜCKENS (1929), MASSHOFF (1958) angestellt worden.

Die zyklischen Veränderungen der Mamma spielen sich am Epithel- und Mantelgewebe ab. Die morphologisch erfaßbare Beteiligung der Drüsenanteile ist durchaus wechselhaft, so daß keine gesetzmäßigen Aussagen gemacht werden können. Die Autoren unterscheiden sogenannte regressive und proliferative Phasen in der Brustdrüse während eines 4-wöchigen Genitalzyklus bei der Frau.

Die regressive Phase, die die Zeit vom Menstruationsbeginn bis zum 7. oder 8. Tag umfaßt, ist gekennzeichnet durch Infiltrierung des intralobulären Stromas mit runden Zellen, Verdichtung und Hyalinisierung des Mantelgewebes. Die Endtubuli sind kollabiert, und die Epithelzellen zeigen eine dichte Lagerung oder stoßen sich ab. Die Brustdrüse erscheint insgesamt kleiner und weicher.

Die Proliferationsphase setzt einige Tage nach der Menstruation am Ende des vorhergehenden Stadiums ein und überdauert Ovulation und Praemenstruum.

Die Phase ist charakterisiert durch Ausbreitung des Milchgangsystems mit Bildung neuer Epithelsprossen, Verbreiterung der Gänge, Vergrößerung und Differenzierung der Schleimzellen. Adäquate Veränderungen sind auch an den Lobuli zu finden. Das Mantelgewebe ist auf dem Höhepunkt der progressiven Phase oedematös und in den Gängen und Lobuli befindet sich Sekret. Die Brustdrüse erscheint insgesamt größer.

Wesentlich spärlicher sind die Angaben über die Veränderungen der Rattenmamma während des Zyklus. Entweder sind es Teiluntersuchungen im Rahmen von Arbeiten mit anderer Thematik oder Hinweise auf vorhergegangene Ergebnisse. Die einzige, speziell sich mit diesem Problem befassende Studie liegt von SUTTER vor, und ihre Ergebnisse sind von E.B.ASTWOOD, C.F.GESCHICKTER und E.O.RAUSCH, C.W.TURNER und A.B.SCHULTZE (1931) bestätigt worden. Nach diesen Untersuchungen sind auch bei der Ratte eine Proliferations- und Regressionsphase der Mamma während des Zyklus festzustellen. In den einzelnen Stadien - benannt nach den Angaben von HAGEMANN - spielen sich folgende Vorgänge am Mammaparenchym ab:

Im Prooestrus zeigt sich der Drüsenbaum mit schmalen Ästen, von denen kleine knospenartige Gebilde abzweigen, welche vereinzelt sich auch an den Hauptästen finden.

Im Oestrus ist ein deutliches Wachstum des Drüsenbaumes festzustellen. Er weist jetzt zahlreiche Knospen auf. Die Größe der Äste ist von Fall zu Fall verschieden.

Während des Metoestrus, also während der Zeit der Corpus-luteum-Neubildung, ist eine weitere Differenzierung des Drüsenbaumes zu beobachten. Die Äste sind ausgeprägter; an ihren Enden haben sich knospenartige, durchscheinende Gebilde in verschiedener Form und Größe entwickelt.

Die Differenzierung und das Wachstum halten bis kurz vor dem folgenden Prooestrus an, um dann wieder der Rückbildung anheimzufallen. Deutliche Läppchen- und Acinibildung sind bei der Ratte nur während der Schwangerschaft zu beobachten (ASTWOOD, GESCHICKTER, RAUSCH).

2. Ergebnisse eigener Untersuchungen

a) Anatomie der Milchdrüse juveniler Ratten

Nach den morphologischen Studien über Entwicklung, Verteilung und histologische Struktur der Brustdrüse von Ratten von MYERS (1916, 1917, 1919, 1921) weist die erwachsene weibliche Ratte normalerweise 6 Paare von Milchdrüsen auf. Davon liegen 3 Paare im Thorakal-, 1 Paar im Abdominal- und 2 Paare im Inguinal-Bereich. Das Drüsenparenchym des 1.Thorakalpaares verläuft cranialwärts, das des Abdominal- und des 1.Inguinalpaares latero-caudalwärts und des 2.Inguinalpaares caudalwärts. Bei erwachsenen Ratten ist das Mammaparenchym der einzelnen Drüse so entwickelt, daß sich die Anteile der Nachbardrüsen überlappen und als eine Einheit erscheinen.

Von jeder Brustwarze geht ein Hauptgang ab, der sich in Sekundär- und Terminalgänge aufzweigt. An den Enden der Terminalgänge hauptsächlich sitzen knospenartige Erweiterungen. Die Gänge sind von einem breiten, zellreichen Bindegewebssaum umgeben, und in den Ganglumina sind manchmal zart eosinophil färbbare Substanzen. Die bisweilen andeutungsweise läppchenähnlich gelagerten Knospen liegen im Fettgewebe gleichmäßig verteilt und werden von schmalen Bindegewebssäumen umscheidet. Die Epithelstruktur der Gänge und deren Aufzweigungen sind überwiegend zylindrisch. Die Epithelzelle besitzt einen ovalen, chromatinreichen Kern, eingelagert in eosinophiles Plasma. Im umgebenden Bindegewebe sind Mastzellen mit den für sie typischen Granula zu finden. Kapilläre Blutgefäße liegen in dem die Gänge und Knospen umhüllenden Bindegewebe.

b) Lichtmikroskopische Beobachtungen am Mammagewebe in verschiedenen Zyklusstadien

Prooestrus (Abb.1)

Das histologische Schnittbild zeigt unterschiedliche Zustände des Drüsenparenchyms im Verlauf der Phase. Unmittelbar nach Beginn des Prooestrus-stadiums zeigt sich eine gleichmäßige Differenzierung des Drüsenbaumes. Die Gänge sind vielfältig verästelt, Seitensprossungen finden sich sowohl an den größeren als auch an den kleinsten Tubuli. Die Tubuli kleineren Kalibers sind eng, da und dort weisen sie einen geschlängelten Verlauf auf. Der histologische Aufbau des Drüsenparenchyms zeigt die bekannte Struktur: Die größeren Gänge bestehen vorwiegend aus zweischichtigem Epithel; die kleineren Tubuli werden hauptsächlich von einschichtigem Epithel gebildet.

Die Epithelzellen selbst sind kubisch oder zylindrisch geformt, ihr Kern ist oval bis rund und chromatinreich. Das peritubuläre Bindegewebe ist nur spärlich entwickelt und enthält locker verflochtene kollagene Fibrillen. Die Zellinfiltration ist gering. Einzelne Kapillaren durchziehen die Bindegewebssepten. Tubuli mit vereinzelt ausgesprossenen Endknospen sind in breiten Bindegewebssepten eingelagert. Die zelluläre Struktur des Parenchyms ist unverändert. Auffallend jedoch ist, daß in einzelnen Ganglumina Sekrettropfen enthalten sind.

Oestrus (Abb.2)

Das Drüsenparenchym besteht aus vorwiegend kleinen Tubuli, die oft bündelartig angeordnet liegen. An längs getroffenen Gängen sind Seitensprossungen und Endknospen zu erkennen. Die mittelgroßen Gänge zeigen einen geschlängelten Verlauf. Das Epithel ist überwiegend einschichtig. Die Epithelzellen sind wie üblich kubisch bis zylindrisch geformt. Der chromatinreiche Zellkern besitzt eine runde bis ovale Gestalt. Die Nucleoli sind deutlich erkennbar. Das Bindegewebe umscheidet das Drüsenparenchym in wechselnder Dicke. Im Gesamten betrachtet hat es eine geringere Dichte als zum Prooestrusende. Die Zellinfiltration des Bindegewebes ist gering. Mastzellen sind vereinzelt zu finden. Nur wenige Kapillaren sind im peritubulären Bindegewebe der größeren Tubuli zu sehen.

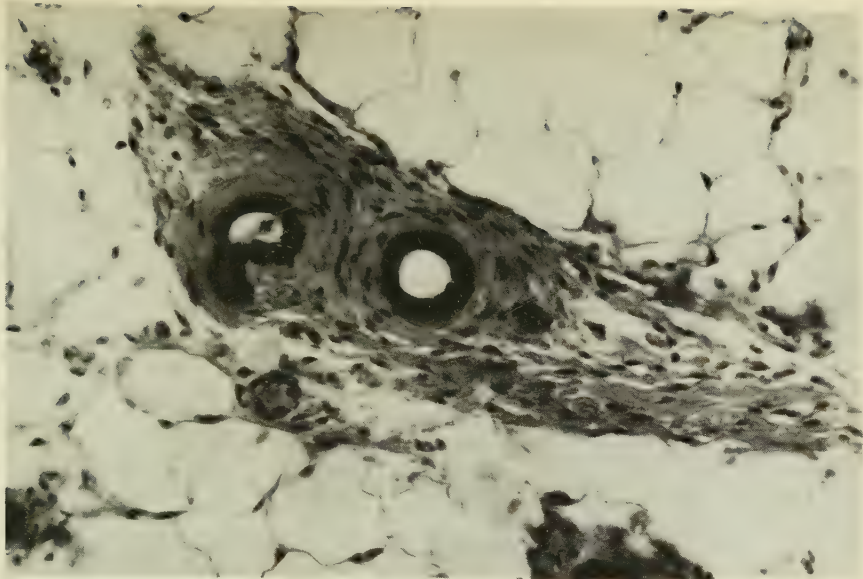
Insgesamt zeichnet sich das Drüsenparenchym durch eine weitere Differenzierung aus.

Metoestrus I (Abb.3)

Im histologischen Schnittpräparat überwiegen die englumigen Tubuli mit zahlreichen Ausstülpungen und Seitenknospen. Die Epithelien sind wiederum ein- bis zweischichtig. Die kubisch bis zylindrisch geformten Zellen haben einen runden bis ovalen Kern und zeichnen sich durch Chromatinreichtum aus. Das Bindegewebe lagert sich um größere Gänge und Ansammlungen von Endstücken in stärkerer Dicke, während es um die kleinkalibrigen Gänge zu dünnen Septen ausgezogen ist. Vereinzelt Ganglumina enthalten Sekretreste. Die Zellinfiltration des Bindegewebes ist gering. Nur ganz vereinzelt lassen sich Mastzellen ermitteln. Blutgefäße sind in einigen Zwickeln des Mantelgewebes der größeren Gänge zu erkennen.

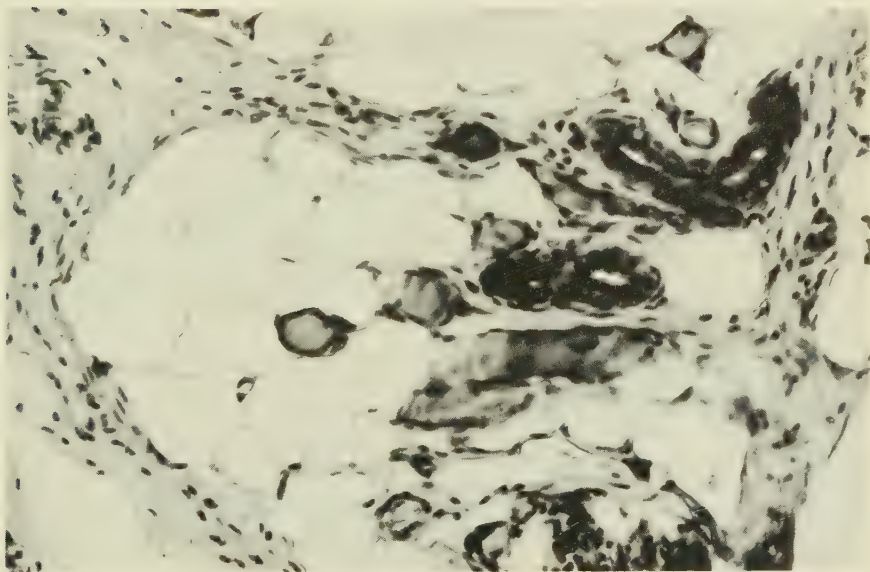
Metoestrus II (Abb.4)

In diesem Stadium sind vorwiegend kleinlumige Gänge nestartig zusammen-



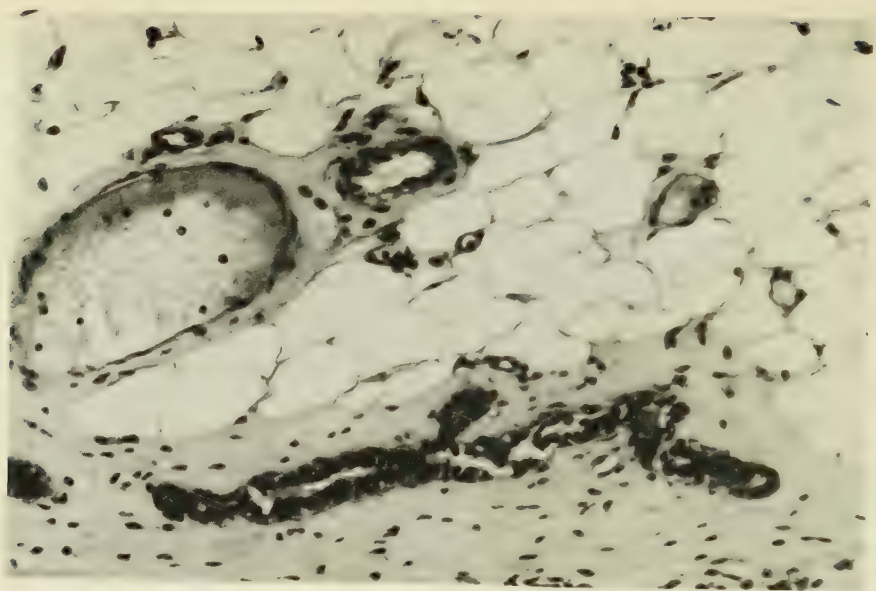
Prooestrus

Abb. 1: Mamma der Ratte im Prooestrus. Schmale Drüenschläuche ohne Sprossungsvorgänge, keine Sekretion, zellreiches Stroma. Bouin, Paraff. Vgr. 80x



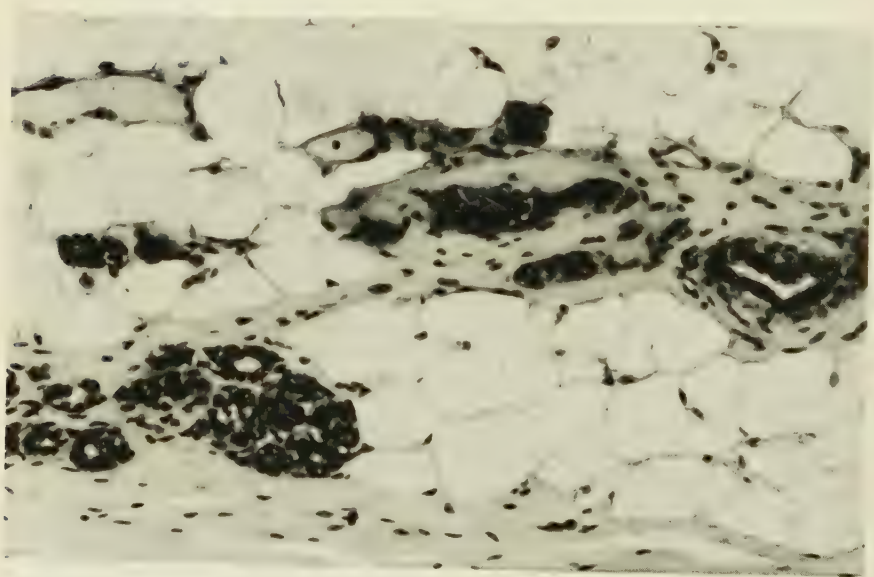
Oestrus

Abb. 2: Ausschnitt von peripheren Teilen der Mamma mit schmalen Drüsentubuli, zweischichtigem Epithel und geringer Sekretion. Vereinzelt Sprossungen. Bouin, Paraff., Vgr. 80x



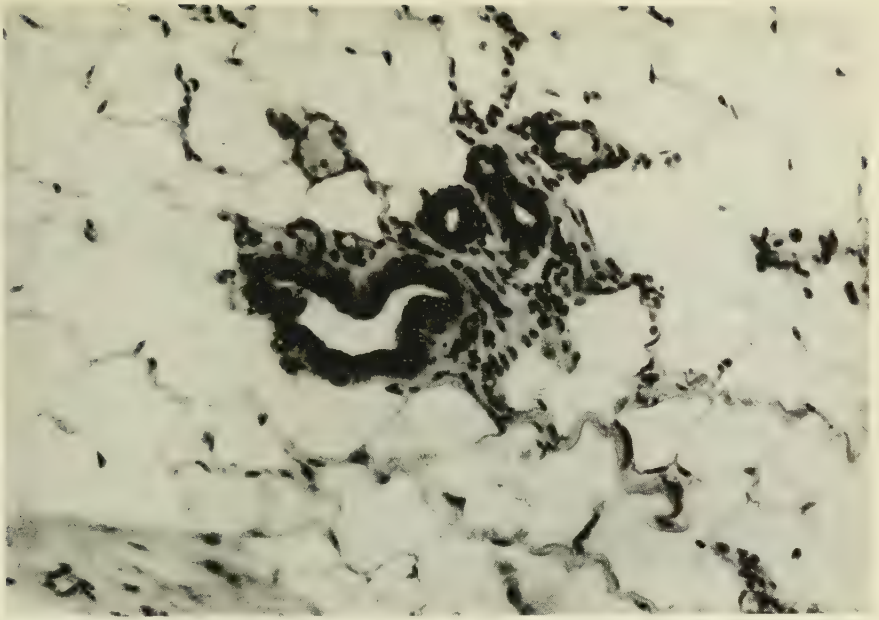
Metoestrus

Abb. 3: Mamma mit teilweise verzweigten Drüsentubuli, Sprossungen und geringer Abgabe eines PAS-positiven Sekretes.
Bouin, Paraff., Vgr. 80x



Metoestrus II

Abb. 4: Differenzierter Drüsenbaum mit Sprossungen, zweischichtigem Epithelsaum, dessen Kerne einen unterschiedlichen Chromatingehalt besitzen. Stellenweise Sekretionsvorgänge.
Bouin, Paraff., Vgr. 80x



Dioestrus

Abb. 5: Mamma mit erweiterten Tubuli, Neigung zur Entwicklung
kleiner Lappchen mit Sprossungen der Drüsenschläuche, Kubisches
gleichmäßiges Epithel.

Bouin, Paraff., Vgr. 80x

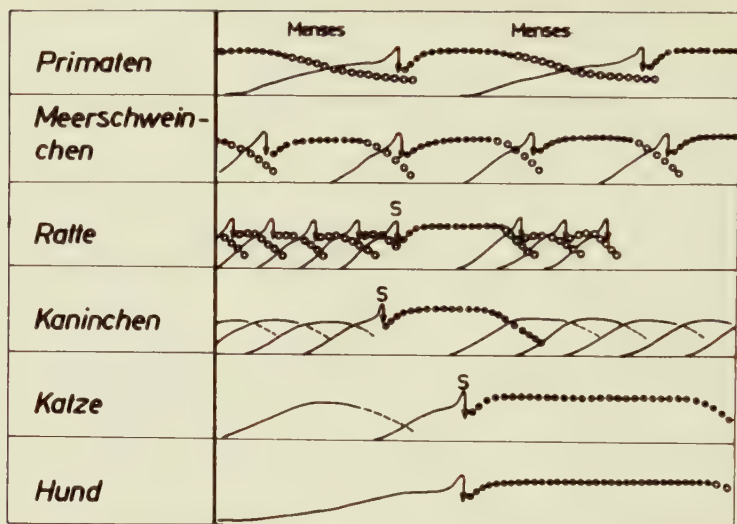


Abb. 6: Schematische Darstellung von Genitalzyklen verschiedener Säugetiere, modifiziert nach EVERETT (1961).

Mit Pfeil versehene durchgehende Linie entspricht der Follikelphase, der Pfeil der Ovulation.

Durch Kreise gekennzeichnete Linie stellt Corpora lutea ohne vollständige Aktivität und während der Rückbildung dar.

Punktierte Linie entspricht aktiver Corpus-luteum-Phase.

S bedeutet den Beginn eines biphasischen Zyklus durch sterile Paarung oder hormonale Stimulation.

gelagert; um diese lagert sich das Mantelgewebe in verschiedener Stärke. Bei einzelnen solcher Parenchymnester schmälert es sich zu einem Bindegewebssaum. Die Zellinfiltration ist wiederum gering; einzelne Mastzellen sind zu identifizieren. Kapillaren finden sich vorwiegend in den dickeren Bindegewebssepten, jedoch kaum in unmittelbarer Nähe des Drüsenparenchyms. Das Epithel besteht wie in allen anderen Stadien aus ein- bis zweischichtigen, kubisch bis zylindrisch geformten Zellen, wobei die zweischichtige Anordnung vorwiegend bei den größeren Tubuli zu finden ist. Die Kerne der Epithelzellen sind rund, oval und chromatinreich. Die Ganglumina enthalten teilweise Sekret.

Dioestrus (Abb.5)

Zu Beginn der Dioestrusphase ist im histologischen Schnittpräparat eine graduelle Weiterentwicklung des Drüsenparenchyms zu erkennen. Im stark ausgeprägten subcutanen Fettgewebe herrschen von Bindegewebe umgebene Drüsengänge von kleinkalibrigen Lumina vor. An längsgetroffenen Drüsengängen zeichnen sich Endknospen und seitliche Aussprossungen ab. Einzelne Nester traubenartig zusammengeballter Endsprossen sind im stärker entwickelten Bindegewebe eingebettet. Die Epithelzellen sind ein- bis zweischichtig, besitzen eine kubische bis zylindrische Form; ihre rund bis oval ausgebildeten Kerne sind chromatinreich. Das eosinophile Zytoplasma scheint bei einzelnen Zellen in den an die Ganglumina angrenzenden Abschnitten von Sekrettröpfchen besetzt. In einzelnen Lichtungen finden sich Sekretreste. Das Bindegewebe umscheidet in wechselnder Dicke das Drüsenparenchym. Dort, wo es sich stärker entwickelt hat, sind häufig Kapillaren eingelagert. Vereinzelte Mastzellen lagern zwischen der üblichen Bindegewebsinfiltration. Gegen Ende dieses Stadiums tritt das Drüsenparenchym in seine regressive Phase. Nun überwiegen die großkalibrigen Gänge mit vereinzelt Endsprossungen. Die Epithelzellen finden sich ein- bis zweischichtig. In der Konfiguration und Transparenz der Zellkerne und des Zytoplasmas sind ebenfalls keine erkennbaren Veränderungen eingetreten.

IV. DEUTUNG DER ERGEBNISSE

Seit der Entdeckung der Geschlechtshormone und ihrer Wirkungsmechanismen haben die Gesetzmäßigkeiten des Genitalzyklus bei Versuchstieren mehr und mehr Bedeutung erlangt. Die ersten fundierten Studien zu dieser Frage von LONG und EVANS (1922) haben den Strukturwandel am Epithel der Vagina, die Größe des Uterus und die Veränderungen im Ovarium in Beziehung zu den Zyklusphasen gesetzt und anhand eines großen Vergleichsmaterials gesetzmäßige Reaktionen aufzeigen können.

Beispiele von Zyklen verschiedener Säugetiere sind in Abb.6 modifiziert nach EVERETT (1961) dargestellt. Daraus geht - wenngleich stark schematisiert - der Ablauf von Follikelphase, Ovulation und Corpus-luteum-Phase hervor, wobei die Zyklen bei Meerschweinchen denen der Primaten am ähnlichsten sind. Bei Ratte, Maus und Hamster werden die Zyklen kurz nach der Ovulation beendet, noch bevor ein Corpus luteum voll funktionsfähig wird. Derartige Gelbkörper sind inaktiv in dem Sinne, daß sie keine deciduale Reaktion im Uterus auszulösen vermögen (LONG und EVANS (1922)). Nach steriler Paarung oder äquivalenter hormonaler Stimulation wird eine Lutealphase eingeleitet, wodurch die Genitalzyklen bei Ratte, Kaninchen und Katze denen anderer Mammalier mit biphasischen ("Standard"-) Zyklen gleichen (EVERETT, 1961).

Nach den eigenen Untersuchungen konnten die in Tabelle 5 wiedergegebenen Zeitwerte für die Dauer der Zyklen bei der Ratte gewonnen werden, die unter Berücksichtigung zeitlicher Schwankungen bis zu 5 Stunden zwischen einzelnen Zyklusphasen eine Konstanz des Ablaufes erkennen läßt. Damit waren Voraussetzungen auch für die Beurteilung geweblicher Reaktionen an der Milchdrüse gegeben. Die Beurteilung minutiöser Veränderungen am Drüsenbaum der Mamma ist nur durch einen Vergleich der in Stufen untersuchten Drüsen möglich. Danach war im Prooestrus (Abb.1) ein Drüsenbaum mit schmalen Lichtungen und gleichmäßigem Epithelsaum festzustellen. Auffällige Sprossungen konnten nicht erkannt werden. - Im Oestrus (Abb.2) ebenfalls schmale Drüsenschläuche und Entwicklung kleiner Knospen. Das Epithel ist kubisch, zumeist einschichtig. Eine Sekretion konnte nicht beobachtet werden; auch im umgebenden Bindegewebe waren keine bemerkenswerten Zellinfiltrationen vorhanden. - Während des Metoestrus (Abb.3, 4) enthielten zahlreiche Drüsenschläuche etwas PAS-positives Sekret, die Lumina waren gering weitgestellt, und die ein- und zweischichtigen Epithelsäume wiesen unterschiedliche Zellkerngrößen und einen differenten Chromatingehalt auf. - Ein sehr

ähnliches Verhalten konnte auch im Dioestrus (Abb.5) beobachtet werden. Neben Epithelsprossungen etwas erweiterte Gangabschnitte, in denen feintropfiges Sekret deponiert ist.

Im Vergleich zu den im Schrifttum verzeichneten Reaktionen der weiblichen Mamma während des biphasischen Genitalzyklus (ROSENBURG (1922), DIECKMANN (1925), LUCHSINGER - CENTANO (1927), KÜCKENS (1929), MASSHOFF (1958)) sind die Veränderungen an der Milchdrüse der Ratte ganz diskret und lediglich durch Epithelsprossungen, durch Bildung kleiner Tropfen eines PAS-positiven Sekrets und durch Kernschwellungen gekennzeichnet. Dieses Verhalten ist durch das Fehlen eines voll ausgebildeten Corpus-luteum während des Zyklus bei der Ratte zu erklären, denn ohne eine besondere Stimulation bilden sich die Corpora lutea gewissermaßen auf "halbem Wege" wieder zurück (Abb.6). So sind die aufgezeichneten Befunde an der Mamma juveniler Ratten vornehmlich durch die Stimulation des Follikelhormons aufzufassen, dessen proliferative Wirkung auf das Epithel der Mamma aus zahlreichen experimentellen Studien bekannt ist.

V. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Vergleichende Studien über den Ablauf des Genitalzyklus juveniler Ratten und das Gewebsbild der Milchdrüse hatten das Ziel, morphologisch erfaßbare Auswirkungen am Drüsenbaum der Mamma zu untersuchen.

An 45 Ratten wurde durch regelmäßige und über mehrere Wochen vorgenommene Vaginalabstriche Zyklusablauf und -dauer bestimmt.

Im 4-tägigen Zyklus umfassen Prooestrus 12 Stunden, Oestrus 10 Stunden, Met-oestrus I und II 24 Stunden und Dioestrus etwa 50 Stunden.

Im 5-tägigen Zyklus dauern Prooestrus 12 Stunden, Oestrus 18 Stunden, Met-oestrus I und II 30 Stunden und Dioestrus 60 Stunden.

Erst unter besonderer Stimulation wird bei Ratten eine Corpus-luteum-Phase eingeleitet, wodurch ebenso wie bei Kaninchen und Katze biphasische Zyklen induziert werden können.

Im Hinblick auf bekannte Untersuchungen an der weiblichen Brustdrüse über Auswirkungen des Genitalzyklus konnten in der Mamma der Ratte lichtmikroskopisch keine phasischen Alterationen im Gewebsbild festgestellt werden. Die beschriebenen feingeweblichen Befunde werden vor allem auf die Einwirkungen des Follikelhormons zurückgeführt, dessen proliferativer Einfluß auf die Differenzierung des Drüsenbaumes der Mamma bekannt ist.

VI. LITERATUR-VERZEICHNIS

ASTWOOD, E.B., GESCHICKTER, C.F., RAUSCH, E.O.:

Development of the mammary gland of the rat.

Am.J.Anat. 61, 337 (1937)

ALLAN, E., DOISY, E.A.:

An ovarian hormone.

J.Am.Med.Ass. 81, 819 (1923)

BERKA, F.:

Die Brustdrüse verschiedener Altersstufen und während der Schwangerschaft.

Frankf.Z.Path. 8, 203 (1911)

BUTENANDT, A.:

Dtsch.med.Wschr. 1929, 2171

DABELOW, A.:

Die Milchdrüse. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Band III/3, begründet von W.v.Möllendorf, Berlin (1957)

DIECKMANN, H.:

Über die Histologie der Brustdrüse bei gestörtem und ungestörtem Menstruationsablauf.

Virch.Arch.path.Anat. 256, 321 (1925)

DOISY, E.A., VELER, C.D., THAYER, S.A.:

Follikulin from urine of pregnant women.

Am.J.Phys. 90, 329 (1929)

EVERETT, J.:

The Mammalian Female Reproductive Cycle and its Controlling Mechanism, in: Young, W.C. and G.W.Cornor: Sex and Internal Secretions, 3rd ed., Baltimore, The Williams & Wilkins Co., 1961

FOLLEY, S.J.:

Recent studies on development of mammary gland.

The physiology and biochemistry of lactation, London, Oliver and Boyd, 1-22 (1956)

GOLTZ, F., EWALD, J.R.:

Der Hund mit verkürztem Rückenmark.

Pflüger's Arch. 68, 362-400 (1896)

GESCHICKTER, C. F.:

Disease of Breast, 2. Auflage, London (1956)

HAGEMANN, E.:

Ratte und Maus.

Berlin (1960)

ISOVESCO, H.:

Morcellement des differents lipoides constitutifs des organes.

Technique général. Compt. Rend. 73, 858-860 (1912)

JEFFERS, K. R.:

Cytology of the mammary gland of the albino rat.

Am. J. Anat. 56, 257 (1935)

KON, S. K., COWIE, A. T.:

Milk; the mammary gland and its secretion.

Academic Press, New York and London (1961)

KÜCKENS, H.:

Zur Frage der zyklischen Veränderungen der Mamma und des menschlichen Scheidenepithels.

Zschr. Geburtsh. 96, 55 (1929)

LANE-CLAYTON, J. E., STARLING, E. H.:

An experimental inquiry into the factors which determine the growth and activity of the mammary glands.

Proc. Roy. Soc. 77, 505 (1906)

LAQUEUR, E., DE JONGH, S. E., TAUSK, M.:

Über weibliches Sexualhormon Menformon. V. Über den feminisierenden Einfluß des Menformons auf die unentwickelte Brustdrüse.

Dtsch. med. Wschr. 53, 867 (1927)

LONG, J., EVANS, H. Mc.:

The oestrus cycle in the rat and its associated phenomena.

Memoirs of the University of Calif. 6 (1922)

LUCHSINGER - CENTANO, J.:

Über die zyklischen Veränderungen der weiblichen Brustdrüse.

Beitr. path. Anat. 78, 594 (1927)

LYONS, W.R., PENCHARZ, R.I.:

Reactions of mammary glands of normal and hypophysectomized male guinea pigs to female sex hormone.

Proc.Soc.Exp.Biol.a.Med. 33, 589 (1936)

LYONS, W.R., LI, C.H., JOHNSON, R.E.:

The hormonal control of the mammary growth and lactation.

Rec.Prog.Hor.Res. 14, 219 (1958)

MAEDER, L.M.A.:

Changes in the mammary gland of the albino rat during lactation and involution.

Am.J.Anat. 31, 1 (1923)

MASSHOFF, W.:

Die physiologische Regeneration, in: Handb.der allg.Path., Bd.VI/1, von Büchner, F., E.Letterer u. F.Roulet, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1955

MYERS, J.A.:

Studies on the mammary gland. I. The growth and distribution of the milk-ducts and the development of the nipple in the albino rat from birth to ten weeks of age.

Am.J.Anat. 19, 353 (1916)

MYERS, J.A.:

Studies on the mammary gland. II. The fetal development of the mammary gland in the female albino rat.

Am.J.Anat. 22, 195 (1917)

MYERS, J.A.:

Studies on the mammary gland. IV. The histology of the mammary gland in male and female albino rats from birth to ten weeks of age.

Am.J.Anat. 25, 395 (1919)

MYERS, J.A.:

Studies on the mammary gland. VI. The development of the mammary gland from its earliest appearance until the period of pregnancy.

Am.J. of Diseases of Children 18, 4 (1919)

MYERS, F.J., MYERS, J.A.:

Studies on the mammary gland. VIII. Gross changes in the mammary gland in the female albino rat during the period of involution.

Proc.Am.Ass.Anat.Rec. 21, 74 (1921)

REECE, R. R., TURNER, C. W., HILL, R. T.:

Mammary gland development in the hypophysectomized albino rat.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 34, 204 (1936)

RIBBERT, H.:

Über Transplantation von Ovarien, Hoden und Mammæ.
Arch. f. Entwicklungsmech. 7, 688 (1898)

ROSENBERG, A.:

Über menstruelle, durch das Corpus luteum bedingte Mammaveränderungen.
Frankf. Z. Path. 22, 466 (1922)

SUTTER, M.:

Cyclic changes in the mammary gland of the rat associated with the oestrus cycle.
Proc. Amer. Ass. of Anat. 21, 59 (1921)

TURNER, C. W., SCHULTZE, A. B.:

A study of the cause of the normal development of the mammary glands of the albino rat.
Mo. Agric. Expt. Stat. Res. Bull. 157 (1931)

Herrn Professor Dr. Bredt und Herrn Dozenten Dr. Bäcker
sei für großzügige Förderung dieser Untersuchungen vielmals gedankt.

LEBENS LAUF

Als erstes Kind der Eheleute Dr.med. Detlef Drope und seiner Ehefrau Antonie, geb. Drope, wurde ich, Hartmut Drope, am 20.5.1935 in Berlin-Schöneberg geboren.

1941 wurde ich in Berlin-Spandau in eine Volksschule eingeschult. 1943 Tod des Vaters und Umzug nach Liska-Schaaken, Kreis Samland/Ostpreußen. 1945 Flucht über die Ostsee. Zwischen 1945 und 1946 besuchte ich die Volksschule in Krumstedt, Kreis Meldorf/Schleswig-Holstein. 1946 Rückkehr nach Berlin und Besuch des Kant-Gymnasiums, Berlin-Spandau, bis zum Abitur 1955. 1955-1956 Bergarbeiter bei der Rhein-Preußen A.G. 1956 Studienbeginn, Human-Medizin, an der Philipps-Universität Marburg. 1957 Fortsetzung des Studium an der Freien Universität Berlin, wo ich 1960 die medizinische Vorprüfung ablegte. Ich setzte das Studium an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz fort und schloß es dort am 3.10.1963 mit dem Prädikat 'Gut' ab.

Die Medizinalassistentz erfolgte an folgenden Häusern: Stadt- und Kreiskrankenhaus Minden, Innere Abt.; Hospital Zum Heiligen Geist, Chirurgische Abt., Hagen-Haspe/Westfalen; Kreis- und Stadtkrankenhaus, Geburtshilflich-Gynäkologische Abt., Alfeld/Leine; Rudolf-Virchow-Krankenhaus, Hals-Nasen-Ohren-Abt., Berlin-Wedding. Die Approbation wurde erteilt zum 1.12.1965. Seit diesem Zeitpunkt bin ich Assistenzarzt auf vorgenannter Abteilung (Chefarzt Prof. Dr.med. D.Pellnitz) mit dem Ziel der Facharztausbildung für Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten.

